

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° 323

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henry du BUIT

Né le 29 Mai 1909, à PLOUZANÉ (Finistère)

26

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES AIGUËS
PAR LE BACTÉRIOPHAGE

Etude Clinique et Expérimentale

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1936

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Henry du BUIT

Né le 29 Mai 1909, à PLOUZANÉ (Finistère)

TRAITEMENT
DES MÉNINGITES AIGUËS
PAR LE BACTÉRIOPHAGE

Etude Clinique et Expérimentale

Président : M. LEMIERRE, Professeur

PARIS
VIGOT FRÈRES, ÉDITEURS
23, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 23

1936



Doyen G. ROUSSY.

I. — Professeurs

MM.

Anatomie	ROUVIERE
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRE
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	THIENEAU
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL.
Pathologie expérimentale et comparée	LAVASTINE
Hydrologie thérapeutique et climatologie	FLEISSINGER
	Maur. VILLARET
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
Hygiène et clinique de la première enfance	Marcel LABBE.
Clinique des maladies des enfants	LEREBOULLET
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	NOBECOURT.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux	GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses	GUILLAIN.
	LEMIERRE
Clinique chirurgicale	CUNEO.
	GOSSET.
	GREGOIRE.
Clinique ophtalmologique	LENORMANT.
Clinique urologique	TERRIEN.
	MARION.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	COUVELAIRE
Clinique gynécologique	JEANNIN.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	MOCQUOT
Clinique thérapeutique médicale	OMBREDANNE
Clinique oto-rhino-laryngologique	RATHERY.
Clinique thérapeutique chirurgicale	LEMAITRE.
Clinique propédeutique	Pierre DUVAL
Clinique de la Tuberculose	SERGENT.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	BEZANÇON.
	MATHIEU.
Professeurs sans chaire	HOVELACQUE
	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — Agrégés en exercice

MM

BENARD Henri	Pathologie médicale.
BERNARD Et...	Pathologie médicale.
BOULIN	Pathologie médicale.
BULLIARD	Histologie.
CATHALA	Pathologie médicale.
CHEVALLIER ..	Pathologie médicale.
DOGNON	Physique.
FEY	Urologie.
GAILLARD	Parasitologie.
GASTINEL	Bactériologie.
DE GAUDART ..	Pathologie chirurgicale.
D'ALLAINES.	

MM.

GAYET	Physiologie.
GIROUD	Histologie.
HAGUENAU ...	Pathologie médicale.
HALPHEN	Oto-rhino-laryngologie.
HAZARD	Pharmacologie.
HUGUENIN	Anatomie pathologique
JOANNON	Hygiène.
LABBE Henri..	Chimie biologique.
LACOMME	Obstétrique.
LANTUEJOUL..	Obstétrique.
LAROCHE Guy.	Pathologie médicale

MM.

LEMAIRE	Pathologie expérimentale.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LÉVY (M ^{re} J.) ..	Pharmacologie.
LÉVY-VALENSI.	Neurologie et Psychiatrie.
MOREAU	Pathologie médicale.
MOULONGUET.	Pathologie chirurgicale.
MOUQUIN	Pathologie médicale.
OBERLING	Anatomie pathologique.
PETIT-	
DUTAILLIS.	Pathologie chirurgicale.

MM.

PIÉDELIEVRE .	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique.
RICHET	Physiologie.
SANNIE	Chimie biologique.
SENEQUE	Pathologie chirurgicale.
TROISIER	Pathologie expérimentale.
TURPIN	Pathologie médicale.
VIGNES	Obstétrique.
WILMOTH	Pathologie chirurgicale.
BESANÇON (J.).	Hydrologie

III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

MM.

ALGLAVE	Pathologie chirurgicale.
BUSQUET	Pharmacologie.
CHAILLEY-	
BERT	Physiologie.

MM.

LEROUX	Anatomie pathologique.
NEVEU-	
LEMAIRE ...	Parasitologie.

IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

MM.

ABRAMI	} Clinique médicale.
ALAJOUANINE.	
AUBERTIN	
BRULE	
CHABROL	
CHIRAY	
DONZELOT	
DUVOIR	
LIAN	
VALLERY-RADOT	
(Pasteur).	
SEZARY	

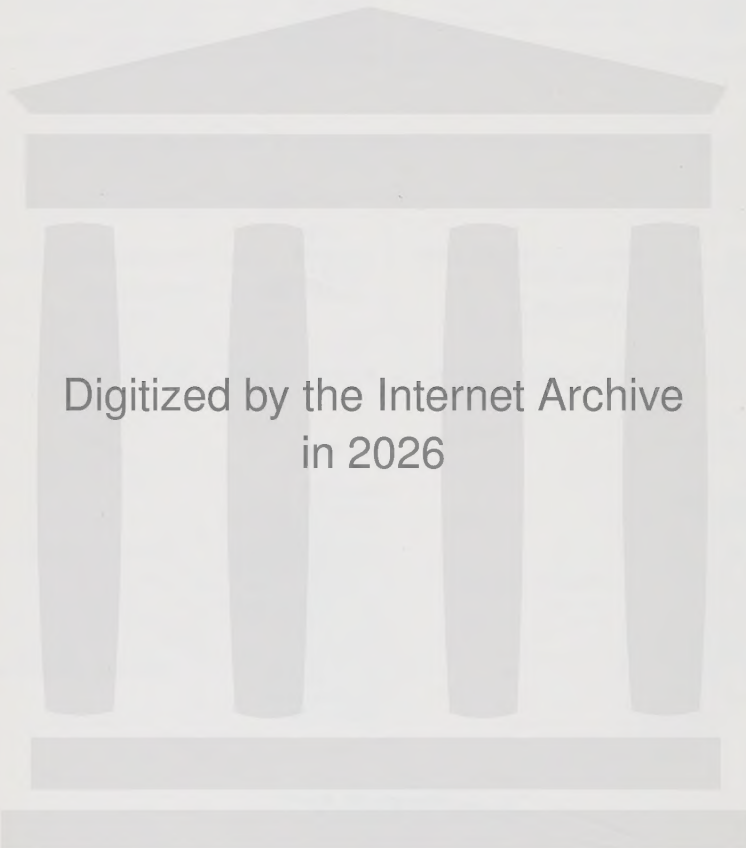
MM.

BASSET	} Clinique chirurgicale.
BROCC	
CADENAT	
GATELLIER	
HEITZ-BOYER .	
MOURE	
QUENU	
SCHWARTZ	
VELTER	
ECALLE	
GUÉNIOT	} Clinique obstétricale
LE LORIER	
LÉVY-SOLAL ...	
METZGER	

V. — Chargés de cours

MM.

N	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, agrégé.	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A LA MEMOIRE DE MA MERE

A MON PERE

A MON MAITRE

LE DOCTEUR A. LEMIERRE

Médecin de l'Hôpital Claude-Bernard

Professeur de Clinique des maladies infectieuses, à la Faculté

Qui a bien voulu nous faire l'honneur de présider cette thèse.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR A. MOULONGUET
Laryngologiste de l'Hôpital Boucicaut

Qui nous a longuement accueilli
dans son service et nous a inspiré
le sujet de cette thèse.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR H.-P. CHATELLIER

Laryngologiste des Hôpitaux

Qui fut notre premier maître en
laryngologie.

A MON MAÎTRE

LE DOCTEUR J. REILLY

Chef de Laboratoire de l'Hôpital Claude-Bernard
Chef de Laboratoire à la Faculté

Qui nous a accueilli dans son laboratoire et nous a guidé au cours de ce travail.

A MES MAÎTRES DANS LES HÔPITAUX

STAGE

MONSIEUR LE PROFESSEUR CARNOT,
MONSIEUR LE PROFESSEUR OMBREDANNE,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE,
LE DOCTEUR CH. DUJARRIER (*in memoriam*).

EXTERNAT

LE DOCTEUR A. LAPOINTE (*in memoriam*),
MONSIEUR LE PROFESSEUR TESSIER (*in memoriam*),
LE DOCTEUR J. CATHALA,
LE DOCTEUR E. PICHON,
MONSIEUR LE PROFESSEUR LEMIERRE,
LE DOCTEUR H.-P. CHATELLIER,
LE DOCTEUR J.-M. LE MEE,
LE DOCTEUR A. MOULONGUET.

AU DOCTEUR A. LAPORTE
Médecin des Hôpitaux

AU DOCTEUR J. LEMOYNE

AUX DOCTEURS :

E. RIVALLIER,
A. COMPAGNON,
P. BOURGEOIS.

A MES AMIS LES DOCTEURS K. JONARD, J. LEROUGE,
F. NITTI, J. SCHNEIDER, A. DE LIGNIERES, N.
LEVACHKEVITCH, CH. HANRION, H. ADAM.

A TOUS MES AMIS

TRAITEMENT DES MÉNINGITES AIGÜES PAR LE BACTÉRIOPHAGE

INTRODUCTION

En 1935, notre maître, A. MOULONGUET, était chargé comme rapporteur au congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie de traiter la question de la thérapeutique des méningites otogènes.

C'est au cours de ce travail, que frappé par la réussite de l'injection intra-rachidienne de bactériophage, il jugea que les trois observations connues constituaient un dossier insuffisant pour avoir une opinion définitive de la question, et qu'il y avait là une étude à entreprendre.

Nous n'avons pas eu l'occasion d'essayer le traitement par le bactériophage intra-rachidien au cours des méningites otogènes humaines, et c'est seulement le résultat d'une expérimentation animale qui constitue notre apport personnel à la question.

Nos recherches se sont bornées aux méningites expérimentales à streptocoques et à staphylocoques, car de tous les germes rencontrés couramment dans les méningites otogènes humaines, ce sont les seuls dont on obtienne la lyse in-vitro dans la plupart des

cas. Encore faut-il dire que seulement 50 % des streptocoques sont soumis à l'action du bactériophage.

Ce travail a été réalisé au Laboratoire de la Clinique des Maladies infectieuses à Claude Bernard, sous la direction de J. REILLY, à la bienveillance duquel nous devons les nombreux conseils qui nous ont permis de terminer cette étude.

Nous donnerons tout d'abord un court historique de la question du bactériophage.

Nous rapporterons ensuite les observations publiant des cas de guérisons de méningites humaines, traitées par le bactériophage.

Le chapitre suivant exposera les résultats de l'expérimentation animale :

sur le streptocoque,

sur le staphylocoque,

et par les deux voies d'administration que nous avons essayées :

l'injection sous-occipitale,

l'injection intra-ventriculaire.

Nous essayerons ensuite de dégager la valeur thérapeutique du bactériophage, en comparant les résultats humains et expérimentaux.

Nous rapporterons brièvement ce qui ressort des autres traitements proposés au cours des méningites otogènes humaines en opposition avec celui par le bactériophage.

Nous exposerons ensuite les conclusions.

CHAPITRE PREMIER

LE BACTERIOPHAGE DANS LE TRAITEMENT DES MENINGITES HUMAINES

Nous rappellerons tout d'abord quelques notions historiques sur le bactériophage.

TWORT, en 1915, D'HERELLE, en 1917, décrivent une bactériolyse obtenue in-vitro par un principe filtrant qui se développe aux dépens des organismes qu'il détruit. Cette action est connue depuis lors sous le nom de phénomène de TWORT-D'HERELLE.

Dans les années qui suivirent, de très nombreux travaux ont été publiés sur la nature et les caractères de l'agent actif ou phage, et sur ses applications cliniques.

D'HERELLE en 1923, BRUYNOGHE en 1927, montrent que le bactériophage n'est pas un ferment ou un produit de destruction des bactéries, mais un virus filtrant, vivant, dont les corpuscules sont environ dix fois plus petits que le plus petit microbe visible au microscope. Fait confirmé par BECHOLD, qui observe et photographie les corpuscules à l'ultra-microscope.

Les deux auteurs précités démontrent que le bactériophage est capable de multiplication et d'adaptation à des conditions défavorables.

Au cours des dernières années, de très nombreuses applications de cet agent nouveau font l'objet de publications.

Mais c'est au bactériophage anti-staphylococcique découvert par GRATIA en 1921, que l'on doit les succès les plus nombreux.

C'est encore à ce phage qu'il faut attribuer les quatre cas de guérison signalés au cours de méningites humaines.

Nous ne disposons malheureusement que de quatre observations rapportant des cas de guérison au cours de méningites humaines traitées par le bactériophage intra-rachidien.

Il est regrettable que les essais non suivis de réussite n'aient pas été publiés. C'est cette pauvreté de documents qui nous a amené à pratiquer systématiquement l'expérimentation animale à ce sujet.

Il est remarquable que les quatre observations connues de nous ne se rapportent toutes qu'à des méningites à staphylocoques.

Une explication peut en être fournie par le fait que le staphylocoque est, de tous les germes, celui dont on obtient la meilleur lyse-in-vitro par le bactériophage spécifique.

Aucun des cas rapportés n'a trait à une méningite otogène :

— dans l'une des observations, il s'agit d'une méningite post-traumatique ;

— dans les trois autres, la méningite fait suite à une infection locale staphylococcique.

SCHLESS, le premier, fait paraître en octobre 1932, dans « *L'American Journal of diseases of Children* » l'observation suivante :

En juillet 1931, l'auteur examine et soigne un garçon de treize ans, chez qui apparaît progressivement en quatre jours une méningite typique.

L'enfant a toujours présenté une tendance à la furonculose ; trois semaines avant le début des accidents, un furoncle au niveau du tibia gauche a occasionné une collection suppurée que l'on a dû inciser, et qui n'était pas entièrement cicatrisée lors du premier examen du malade.

Très rapidement, les signes méningés sont au complet :

Température élevée, opisthotonos marqué, hyperextension de la tête, les signes de Kering et de Brudzinski sont positifs, les pupilles sont égales et réagissent bien, on note un nystagmus battant à gauche. L'examen du nez, de la gorge et des oreilles, du fond d'œil reste négatif.

La ponction lombaire ramène un liquide trouble, contenant 6.000 cellules par millimètre cube.

15 centimètres cubes de sérum anti-méningococcique sont injectés.

Le lendemain, la même médication est continuée.

Le troisième et le quatrième jour, le malade pré-

sente toujours la position en « chien de fusil » et le sérum antiméningococcique est continué.

C'est seulement au cinquième jour que les examens de laboratoire montrent la présence de staphylocoque doré à l'état pur dans le liquide céphalo-rachidien.

On injecte dans la journée 15 centimètres cubes, de bactériophage spécifique par voie rachidienne.

Le sixième jour on peut noter une diminution de la rigidité ; deux ponctions lombaires sont pratiquées, mais l'on n'injecte pas de bactériophage.

Dès ce jour, la culture du liquide céphalo-rachidien montre que l'on ne peut y trouver de staphylocoques, alors que les cultures des jours précédents, réexaminées à cette date, se montrent toutes positives.

Du septième au douzième jour, on injecte quotidiennement, deux fois, 10 ou 15 centimètres cubes de bactériophage.

Pendant la seconde semaine, les signes diminuent peu à peu, et l'enfant entre en convalescence au cours du troisième septennaire.

Revu trois semaines après la fin de la maladie, l'enfant est en bonne santé et présente une augmentation de poids de cinq kilogs.

Cette observation est particulièrement intéressante par ce fait que le traitement par le bactériophage a été institué tardivement, alors que la présence du

staphylocoque doré a pu être constatée d'une manière constante dans toutes les cultures précédant la première injection de bactériophage.

Peut-on attribuer cette guérison au sérum antiméningococcique ?

Il n'y a pas lieu de le croire, car les injections intrarachidiennes de sérum ont été suivies d'exacerbation des signes.

Peut-on également supposer que la simple action de drainage représentée par des ponctions lombaires atteignant 40 centimètres cubes par jour soit suffisante pour obtenir la guérison ?

Les cultures et l'examen histologique journaliers n'ont montré aucune amélioration jusqu'à la première injection de bactériophage, par contre dès cette première injection, la culture se montre stérile, et l'on note une diminution régulière des cellules.

D'HERELLE rapporte un cas de guérison chez un enfant de dix ans, au cours d'une méningite à staphylocoques consécutive à un traumatisme de la hanche.

La guérison survient après une seule injection intrarachidienne de 10 centimètres cubes de staphyphage adapté au sérum antiphage. Une ponction lombaire pratiquée douze heures après l'injection montre que le liquide céphalo-rachidien est stérile.

Dans le cas présent, aucun autre traitement n'a été tenté. Il semble donc logique d'attribuer le succès à une action particulièrement puissante du bactériophage sur le germe.

Le 27 février 1935, M. BARTHELEMY, de Nancy, com-

muniqué à la Société Française de Chirurgie, l'observation suivante :

« Une jeune femme de vingt-huit ans reçoit à courte distance un coup de revolver dans la tempe droite. Elle est immédiatement frappée de cécité complète, mais ne perd pas connaissance. Elle est transportée dans une clinique où la ponction lombaire pratiquée dès le même jour décèle la présence de sang dans le liquide céphalo-rachidien.

« Au huitième jour, la cécité restant complète et l'orifice d'entrée de la blessure temporale étant cicatrisé, la malade quitte la clinique et regagne son domicile. Dès le lendemain de son retour, elle est prise d'une crise de céphalée qui augmente rapidement d'intensité et se localise dans la région occipitale. C'est dans ces conditions que je suis appelé à l'examiner.

« Elle est en attitude figée dans le décubitus dorsal, elle présente une forte raideur de la nuque, quelques troubles de déglutition sans trismus. Le signe de Kering est évident. Elle a des nausées, des vomissements bilieux, une constipation opiniâtre. La température est à 39°8 et le pouls à 130. Je fais une ponction lombaire qui ramène un liquide céphalo-rachidien trouble sous forte pression.

« L'examen histologique et bactériologique du liquide donne les résultats suivants : leucocytes et staphylocoques très abondants.

« Et aussitôt après ce résultat, c'est-à-dire quarante huit heures après ponction, et en raison de la persis-

tance de l'hyperthermie et de la gravité des signes généraux, je pratique une nouvelle ponction lombaire qui ramène un liquide encore plus trouble que le précédent, et toujours sous forte tension. A l'occasion de cette ponction, j'injecte dans les espaces sous-arachnoïdiens, le contenu d'une ampoule de bactéstaphyphage.

« Dès le lendemain, la température baisse et les signes généraux s'améliorent progressivement.

« Sans autre traitement, on constate chaque jour une nouvelle amélioration. Au bout de huit jours, la malade se lève, la guérison s'affirme complète. Revue deux mois plus tard était toujours en excellente santé, mais malheureusement atteinte de cécité définitive.

« La balle de revolver localisée par la radiographie à l'étage moyen de la base du crâne, au voisinage de la selle turcique paraissait bien tolérée. »

Nous nous trouvons encore dans ce cas en présence d'une malade, chez qui une seule injection de bactéstaphyphage a suffi à stériliser le liquide céphalo-rachidien. Peut-être ne s'agit-il ici que d'un germe peu virulent, puisque la méningite ne s'est déclarée que le neuvième jour après l'effraction des méninges.

De toute manière, c'est le seul traitement qui ait été pratiqué, et l'on est en droit d'en inscrire le succès à l'actif du bactériophage.

En mai 1935, DUNLAP rapporte dans le « *Journal Of American Médecine Association* » une observation de méningite à staphylocoque, traitée et guérie par le bactériophage intra-rachidien.

Il s'agit d'un enfant de huit ans, dont le liquide céphalo-rachidien a donné une culture de staphylocoque doré. Aussitôt est institué un traitement de cinq injections de 5 centimètres cubes de bactériophage staphylococcique, administrées quotidiennement dans le liquide céphalo-rachidien.

La température est redevenue normale après la première injection, et l'on note la disparition des staphylocoques dès la deuxième injection.

L'examen in-vitro a démontré l'activité intense du bactériophage vis-à-vis du germe.

Ainsi que dans les autres observations, la disparition des germes est survenue dès le début du traitement et peut-être une ou deux injections de bactériophage eussent-elles suffi à assurer la guérison.

Il n'apparaît pas douteux, en confrontant les résultats de ces quatre observations, que nous nous trouvons en présence d'une action marquée du bactériophage.

Peut-être ne s'agit-il que de circonstances exceptionnellement favorables et ne faut-il généraliser sans de nouvelles confirmations cliniques.

CHAPITRE II

RESULTAT DU TRAITEMENT PAR LE BACTERIOPHAGE AU COURS DE LA MENINGITE ANIMALE

Nous n'avons pu envisager dans le cadre de cet ouvrage les effets de tous les différents germes, facteurs de méningites humaines. Les uns parce qu'on ne leur connaît pas de bactériophage, les autres parce qu'ils ont été trop rarement isolés pendant la maladie.

Nous ne nous sommes servi au cours de toute notre expérimentation que des seuls streptocoques et staphylocoques.

Le pneumocoque, en effet, mis en évidence par les cultures tout aussi fréquemment que les deux germes précédents, n'est soumis à l'action d'aucun bactériophage connu.

D'autre part, notre expérimentation animale s'est limitée au lapin, dans l'impossibilité où nous fûmes de nous procurer des chiens et des chats, ce qui nous eut permis de confirmer les résultats obtenus. Nous ne pouvions songer à nous servir du cobaye, dont l'exiguïté des cavités rachidiennes ne nous eut pas laissé pratiquer une technique possible chez des animaux de taille plus élevée.

Nous exposerons en premier les résultats fournis par l'expérimentation avec le streptocoque, puis ceux obtenus avec le staphylocoque.

EXPERIMENTATION AVEC LE STREPTOCOQUE

1° Inoculation et traitement pratiqué par voie sous-occipitale

Pour tous les lapins en essais, nous nous sommes servi de la même technique d'inoculation et d'injection du bactériophage.

La ponction sous-occipitale est réalisée au moyen d'une aiguille fine (à injection intra-dermique).

Après avoir épilé et iodé la peau au niveau de la nuque, la tête du lapin est mise en hyperflexion. On ponctionne exactement sur la ligne médiane dans l'interligne entre occipital et atlas. On ressent une résistance particulière lorsque l'aiguille franchit les ligaments inter-vertébraux et les méninges. L'extrémité de l'aiguille ne doit pas dépasser ce niveau pour éviter toute piqure du bulbe rapidement mortelle.

On peut par ce moyen prélever environ 1/2 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien. (Un prélèvement plus important déterminant des accidents très graves aboutissant fréquemment à la mort).

C'est par une manœuvre semblable que nous avons, sur un premier lot d'animaux, inoculé le streptocoque

infectant puis injecté après un temps variable le bactériophage spécifique.

Nous nous sommes exclusivement servi au cours de toutes les expériences portant sur le streptocoque, d'une souche qui nous a été procurée par le Laboratoire du Bactériophage.

Il s'agit d'un germe bien lysé par le bactériophage spécifique et très pathogène pour l'animal.

L'injection a été pratiquée au moyen de culture de quarante-huit heures, sur bouillon glucosé, que l'on centrifuge et dont le culot a été repris par du sérum physiologique afin d'éviter l'introduction de doses massives de peptones dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Pendant toutes nos expériences, l'inoculation n'a jamais dépassé un volume de $1/10$ de centimètre cube, correspondant suivant les cas à $2,3$ ou $4/10$ de centimètre cube de la culture de quarante-huit heures : résultat obtenu en diluant le culot de centrifugation par un volume de sérum deux, trois ou quatre fois plus petit que le volume de culture centrifugée.

Les essais de virulence du streptocoque ont montré qu'il tuait l'animal à des doses faibles.

Sur la souris, l'inoculation intra-péritonéale de $1/10$ et de $2/10$ de centimètre cube d'une culture de 48 heures a entraîné la mort en 18 heures.

$1/100$ de centimètre cube en 36 heures.

$1/1.000$ et $1/10.000$ de centimètre cube en 4 jours.

Chez le lapin on obtient les résultats suivants :

LAPIN 98.

Le 18 octobre 1935 on injecte par voie sous-occipitale 1/10 de centimètre cube d'émulsion de streptocoque dans le sérum correspondant au même volume d'une culture de 48 heures.

Le 21 octobre, l'hémoculture est négative. La température est à 40°1, l'animal présente de la diarrhée.

Le 23 octobre, la température est redevenue normale. La culture sur gelose du liquide céphalo-rachidien prélevé ce jour est négative. L'animal se rétablit et est en bonne santé quinze jours après.

L'inoculation microbienne a été trop faible, l'animal a survécu à l'injection.

LAPIN B. 53.

Le 23 octobre 1935, on pratique une injection représentant 3/10 de cm. de culture de streptocoque. L'animal meurt le 25 octobre avec tous les signes cliniques d'une méningite.

L'autopsie montre qu'il n'y a pas de lésions des organes thoraciques et abdominaux, par contre les méninges cérébrales sont congestionnées.

L'ensemencement du liquide céphalo-rachidien et du sang du cœur prélevés aseptiquement au cours de l'autopsie montre la présence de streptocoques.

En ce cas, l'inoculation a été suffisante pour provoquer une méningite mortelle en moins de 48 heures.

Cette quantité est la quantité minima que nous

avons employée pendant les expériences qui vont suivre.

Ajoutons que nous avons été amené plusieurs fois à inoculer des témoins pour nous assurer de la bonne conservation de la virulence du germe. Les résultats obtenus ont corroboré ceux précédemment cités. Nous rapporterons les protocoles de ces animaux en leur temps.

La ponction sous-occipitale étant la technique la plus simple pour aborder les espaces sous-arachnoïdiens du lapin et pouvant, le cas échéant, être très aisément appliquée à l'homme, nous l'avons choisie pour notre première série d'expériences.

Ces essais ont porté sur un lot de cinq lapins auxquels il faut adjoindre deux témoins.

LAPIN B. 59.

Reçoit le 6 novembre 1935, la valeur de 3/10 de centimètre cube d'une culture de streptocoque.

Trois heures plus tard, on pratique une ponction de 1/2 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, que l'on remplace aussitôt par une même quantité de bactériophage.

Le 8 novembre, l'animal est en très mauvais état. Une nouvelle ponction sous-occipitale ramène 1/2 centimètre cube de liquide rosé, que l'on remplace de nouveau par du bactériophage.

La mort survient une heure après cette dernière injection. La culture du sang du cœur reste négative.

Par contre celle du liquide céphalo-rachidien est fortement positive au streptocoque.

LAPIN B. 58 (témoin).

Ce lapin est inoculé le même jour et dans les mêmes conditions que le B. 59. Mais au lieu de lui injecter du bactériophage, c'est seulement par du bouillon que l'on remplace le 1/2 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien ponctionné trois heures après l'inoculation.

L'animal meurt dans la nuit du 7 au 8 novembre, et les cultures du liquide céphalo-rachidien et du sang du cœur sont toutes deux positives.

Cet animal peut servir de témoin de virulence et a été traité ainsi, par le bouillon pour éliminer la possibilité d'une simple action de la peptone contenue dans le milieu de culture du bactériophage.

LAPIN B. 71.

Reçoit le 27 novembre 1935 la valeur de 3/10 de centimètre cube d'une culture de streptocoque.

Une demi-heure plus tard, on ponctionne 1/2 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, que l'on remplace par du bactériophage.

L'animal est trouvé mort le 18 novembre au matin. Le liquide céphalo-rachidien se montre riche en streptocoques. L'hémo-culture reste négative.

LAPIN B. 75.

Est exactement inoculé et traité le 4 décembre 1935 comme le B. 71.

Le 9 décembre, l'animal est très amaigri. On fait une nouvelle ponction sous-occipitale qui retire 1/2 centimètre cube de liquide dont la culture est positive.

La mort survient le 13 décembre.

La culture du sang du cœur est négative ; celle du liquide céphalo-rachidien, par contre, est fortement positive.

LAPIN B. 90 (témoin).

Le 8 janvier 1936, l'inoculation sous-occipitale représente 4/10 de centimètre cube d'une culture de streptocoque.

La mort survient le 10 janvier en état de méningite très nette.

Les cultures du sang du cœur et du liquide céphalo-rachidien sont toutes deux positives.

Cette expérience a été réalisée pour nous assurer que la virulence du streptocoque n'avait pas diminué depuis le début des essais.

LAPIN B. 100.

Reçoit le 10 janvier 1936 la valeur de 4/10 de centimètre cube d'une culture de streptocoque.

Trois quarts d'heure plus tard, on ponctionne 1/2 centimètre cube de liquide céphalo-rachidien, et on réinjecte seulement 1/4 de centimètre cube de bactériophage.

L'animal est trouvé mort le 12 janvier. Le liquide céphalo-rachidien contient du streptocoque.

LAPIN 100.

Reçoit le 24 janvier 1936 3/10 de centimètre cube de streptocoque.

Une heure plus tard, après ponction du liquide céphalo-rachidien on injecte 1/4 de centimètre cube de bactériophage.

La mort survient le 25 janvier.

De ces différentes expériences, il ressort que sauf dans un seul cas, on n'a pu obtenir de survie plus longue que celle des témoins non traités.

Seul le lapin B. 75 a pu résister pendant 9 jours à l'infection. L'examen de son liquide céphalo-rachidien 5 jours après le traitement a montré qu'on ne retrouvait pas trace de bactériophage à cette période alors que le streptocoque pullulait dans les espaces sous-arachnoïdiens.

Nous sommes donc en présence d'un échec complet de la méthode, malgré un traitement extrêmement précoce, puisqu'il a été pratiqué dans plusieurs cas une demi-heure seulement après l'inoculation.

2° Inoculation par voie sous-occipitale et traitement par injection au niveau du ventricule latéral gauche

Devant l'échec complet du traitement par voie sous-occipitale, notre maître A. MOULONGUET nous suggéra de rechercher la possibilité d'une action en injectant le bactériophage, non plus au point même d'inoculation, mais à un niveau beaucoup plus élevé de l'ensemble des cavités baignées par le liquide céphalo-rachidien, et il nous conseilla le ventricule latéral comme devant être le plus facilement accessible.

Nous ignorons si cette technique a été précédemment réalisée chez le lapin et nous décrirons donc rapidement les repères qui nous permettent l'injection intra-ventriculaire.

La tête du lapin est immobilisée de telle façon que son grand axe soit horizontal. La partie supérieure est épilée puis passée à la teinture d'iode. On pratique une petite incision de la peau parallèle à l'axe médian et à un demi-centimètre de cet axe.

On accède à la cavité crânienne par une trépanation ponctiforme. Le point délicat de la technique est de situer exactement cette trépanation : elle doit être à un demi-centimètre de la ligne médiane facilement repérable grâce à une crête et à un demi-centimètre en avant d'une ligne qui unirait les bords antérieurs des conduits cartilagineux des oreilles au niveau de leur insertion osseuse.

Cette ligne ne peut être nettement déterminée que si la tête de l'animal est immobilisée parfaitement horizontale.

On se sert pour l'injection d'une aiguille très fine que l'on enfoncera d'un centimètre normalement à la convexité de la table externe.

On ne peut soutirer le liquide céphalo-rachidien, car la pression au niveau des ventricules latéraux est physiologiquement négative. On devra donc pousser directement son injection en faisant confiance aux repères que l'on aura pris avec soins.

Pour nous assurer de cette méthode, nous avons injecté 1/4 de cc. d'une solution concentrée de bleu de méthylène phéniqué au lapin B. 84. La ponction sous-occipitale pratiquée cinq minutes plus tard a ramené un liquide céphalo-rachidien teinté en bleu foncé.

L'expérimentation a porté sur un lot de dix lapins. Nous rapporterons brièvement les protocoles.

LAPIN C. 16.

Reçoit le 27 janvier 1936 par voie sous-occipitale la valeur de 4/10 de cc. de culture de streptocoque.

Une demi-heure plus tard, on lui injecte au niveau du ventricule latéral gauche 1/2 cc. de bactériophage.

Le 29 janvier, le lapin est en état de méningite. La ponction ventriculaire ramène 1/2 cc. de liquide céphalo-rachidien, ce qui indique la forte hypertension de ce liquide.

La culture est pratiquée et se montre positive au streptocoque.

On injecte de nouveau 1/2 cc. de bactériophage.

Le lapin est trouvé mort le 30 janvier. L'autopsie révèle de grosses lésions pulmonaires bilatérales sans pleurésie. Le frottis du poumon montre du pneumocoque en abondance. Le cerveau est congestionné ; ses vaisseaux très dilatés. Les cultures du liquide céphalo-rachidien et du sang du cœur sont toutes deux positives au streptocoque.

LAPIN C. 29.

Inoculé comme le précédent le 7 février 1936. Une heure plus tard on injecte 1/2 cc. de bactériophage. Aussitôt après l'injection, l'animal présente un choc extrêmement violent.

Le 10 et le 12 février, la culture du liquide céphalo-rachidien reste stérile.

Le 19 janvier, l'animal est en bon état. Revu quelques jours plus tard, il est absolument normal.

LAPIN C. 30.

Le 10 février 1936, on inocule par voie sous-occipitale, la valeur de 4/10 de cc. d'une culture de streptocoque.

Une heure plus tard, on injecte au niveau du ventricule gauche 1/4 de cc. de bactériophage.

Le 12 février, l'animal est en méningite et meurt pendant la ponction sous-occipitale.

L'autopsie montre des méninges congestionnées. Il n'y a pas d'hémorragie cérébrale. La culture du liquide céphalo-rachidien est négative, par contre l'hémoculture met en évidence du streptocoque.

LAPIN C. 31.

Opéré le même jour par une technique exactement semblable à celle du lapin C. 30.

Le 12 février, l'animal est en méningite. Il est trouvé mort le 13.

LAPIN C. 42.

Le 14 février 1936, on injecte 3/10 de cc. de streptocoque par voie sous-occipitale. Une heure plus tard injection de 1/4 de cc. de bactériophage.

Le 17 février, l'animal est très amaigri. La température est à 39°2. La culture du liquide céphalo-rachidien est négative.

Le 21 février, l'animal semble guéri. Revu dans la quinzaine qui suit, il est en parfaite santé.

LAPIN C. 43.

Opéré le même jour et par la même technique que le lapin C. 42, il présente un choc léger aussitôt après l'injection du bactériophage.

Le 17 février, l'animal est en bonne santé. La culture du liquide céphalo-rachidien est négative.

Le 21 février l'animal semble guéri. Il est trouvé mort le 4 mars.

L'autopsie révèle des méninges congestionnées. La culture du liquide céphalo-rachidien est négative ; par contre, celle du sang du cœur est fortement positive au staphylocoque.

Il ne semble pas qu'il faille attribuer la mort de cet animal aux sequelles de son injection de streptocoque.

La mort n'est en effet survenue que 18 jours après l'inoculation, alors que tous les témoins sont trouvés morts 48 heures au maximum après l'injection infectante.

D'autre part, la présence de staphylocoques dans l'hémoculture est en faveur d'une infection intercurrente survenue chez un animal mis en état de moindre résistance par sa première maladie.

Devant ces quelques résultats favorables, nous nous sommes demandé s'ils ne devaient pas être attribués à une diminution de la virulence du streptocoque.

Aussi pratiquons-nous, le 17 février 1936 un nouvel essai de virulence sur le lapin C. 49.

Il reçoit par voie sous-occipitale 3/10 de cc. d'une culture de streptocoque.

Il meurt dans la nuit du 18 au 19 février avec tous les signes d'une méningite.

Ce protocole confirme que le streptocoque a gardé toute sa virulence et qu'il tue dans des conditions semblables depuis le début des expériences.

LAPIN C. 53.

Reçoit le 19 février 1936 4/10 de cc. d'une culture de streptocoque.

Il est traité une heure plus tard par une injection de 1/4 de cc. de bactériophage dans le ventricule latéral gauche.

Le 21 et le 23 février, l'animal est en bonne santé, et les cultures du liquide céphalo-rachidien sont négatives.

Le 26, il semble définitivement guéri. Examiné dans les 15 jours qui suivent, il reste en bonne santé.

LAPIN C. 54.

Opéré le même jour et avec la même technique que le C. 53, il est en excellente santé le 21 et le 23 février. Les cultures du liquide céphalo-rachidien ces jours sont négatives.

Il meurt accidentellement le 24 février, alors que son état et le résultat des examens pouvaient le faire considérer comme guéri.

Au long de toutes ces expériences, le traitement avait suivi de très peu l'inoculation, puisqu'il ne s'était pas écoulé plus d'une heure dans la majorité des cas.

Nous avons voulu savoir si l'on pouvait obtenir des résultats semblables en augmentant l'intervalle entre injection et traitement.

Nous avons dans ce but traité deux animaux, vingt-quatre heures après l'inoculation, alors qu'ils étaient

en état de méningite confirmée, la durée moyenne de la maladie chez les témoins n'étant que de trente-six heures.

LAPIN C. 59.

Le 21 février 1936 il reçoit la valeur de 3/10 de cc. d'une culture de streptocoque par voie sous-occipitale.

Le 22 février, à la même heure, on lui injecte 1/4 de cc. de bactériophage dans le ventricule latéral gauche, alors qu'il présente des signes marqués de méningite.

Le 25 février, l'animal est en très mauvais état et meurt pendant la ponction sous-occipitale, qui ramène un liquide céphalo-rachidien trouble, où la culture met en évidence du streptocoque.

LAPIN C. 60.

Il est inoculé et traité exactement dans les mêmes conditions et le même jour que le C. 59.

Le 25 février, l'animal est en mauvais état. La culture du liquide céphalo-rachidien est négative.

On fait une nouvelle injection de 1/4 de cc. de bactériophage.

Le 26 février, l'animal est en meilleur état. Le 28 février, il est très amélioré. Il meurt cependant le 1^{er} mars. La culture du liquide céphalo-rachidien à cette date est négative.

Il faut signaler que les deux animaux précédents

étaient tous deux remarquablement petits, ne pesant que 1 kg. 300 chacun et qu'ils ont reçu une dose de germes égale à celle injectée aux autres animaux, qui pesaient tous 2 kgs ou plus.

L'injection a donc été proportionnellement beaucoup plus considérable, et malgré le traitement tardif le lapin C. 60 n'est mort qu'au dixième jour, alors que, nous le répétons, les témoins meurent en moins de deux jours.

De l'ensemble de cette expérimentation, il ressort que sur dix lapins traités par injection intra-ventriculaire de bactériophage, cinq ont guéri, puisque l'on considère le C. 54 mort accidentellement le cinquième jour comme un résultat positif.

Trois animaux sont morts dans le même délai que les témoins et on ne peut dans ce cas mettre en évidence aucune action du traitement.

Deux ont été nettement prolongés et spécialement le C. 60 dans les conditions que nous avons rapportées plus haut.

Nous sommes en présence dans toute cette série d'expériences de résultats très particulièrement favorables au traitement par le bactériophage effectué précocement par voie ventriculaire, puisque le pourcentage des guérisons atteint 50 %.

EXPERIMENTATION AVEC LE STAPHYLOCOQUE

Au cours de nos expériences avec le staphylocoque, nous n'avons employé que le traitement par injections intra-ventriculaires.

Nous exposerons donc nos résultats en un seul chapitre.

La souche employée provient de l'hémoculture d'une malade atteinte d'une septicémie à staphylocoques qui fut mortelle en trois jours.

Ce germe extrêmement pathogène pour l'homme l'est également pour l'animal.

Le 26 février 1936, le lapin C. 74 reçoit la valeur de 4/10 de cc. de la culture de 24 H sur bouillon par voie sous-occipitale.

Il est trouvé mort le 27 février en état de méningite.

Le lapin C. 75 inoculé le même jour avec une dose moitié moindre meurt le 2 mars.

Nous nous sommes servi pour inoculer le staphylocoque de la méthode qui nous avait permis l'injection de streptocoque à des doses variables, tout en conservant le volume de 1/10 de centimètre cube.

L'expérimentation a porté sur un lot de 10 animaux dont nous rapporterons succinctement les protocoles.

LAPINS C. 79 ET C. 80.

Reçoivent tous deux, le 28 février 1936, la valeur de 3/10 de cc. d'une culture de staphylocoque de 48 H,

par injection sous-occipitale. Une heure plus tard, on leur injecte dans le ventricule latéral gauche 1/4 de cc. de bactéstaphyphage.

Le C. 79 présente aussitôt après l'injection un état de choc extrêmement violent.

Il meurt le 2 mars.

Le C. 80 meurt le 1^{er} mars.

LAPINS C. 83 ET C. 84.

Reçoivent le 2 mars une injection sous-occipitale de 2/10 de cc. d'une culture de staphylocoque de 48 H.

Une heure plus tard on pratique l'injection intraventriculaire de 1/4 de cc. de bactéstaphyphage.

Le C. 83 meurt le 4 mars en état de méningite.

L'autopsie montre des méninges très congestionnées.

L'hémoculture est négative.

Le C. 84 meurt le 5 mars.

Nous nous sommes demandé si le bactéstaphyphage provenant du Laboratoire du Bactériophage réalisait la lyse complète du germe employé.

Aussi recherchons-nous cette action.

Après 48 heures de contact du phage avec la culture du germe, la lyse n'est pas totale.

Nous adaptons alors le bactéstaphyphage vis-à-vis du germe en cause par des passages successifs en bouillon ordinaire.

Nous filtrons sur bougie de porcelaine n° 3, une culture de staphylocoques de 24 heures, dans laquelle on

a ajouté quelques gouttes de bactéstaphyphage adapté qui a réalisé la lyse complète.

C'est ce filtrat mis en ampoules qui nous a, dès lors, servi d'agent thérapeutique.

LAPINS C. 97 ET C. 98.

Le 9 mars 1936, ils sont inoculés par une injection correspondant à 2/10 de cc. de la culture.

Le C. 97 reçoit une demi-heure après l'inoculation une injection intra-ventriculaire de bactéstaphyphage. Il fait un très gros frisson pendant l'injection.

Il meurt dans la journée du 10 mars.

Le C. 98 est traité dans les mêmes conditions que le C. 97, mais une heure après l'inoculation.

Il présente également un frisson et meurt le 11 mars.

LAPINS D. 2 ET D. 3.

Le 11 mars, ils sont inoculés comme les deux précédents ;

L'injection traitante de 1/4 de cc. de bactéstaphyphage est pratiquée 3/4 d'heure plus tard.

Ils présentent tous les deux un choc extrêmement violent.

Le lapin D. 2 meurt le 14 mars.

Le lapin D. 3 meurt le 18 mars.

LAPINS F. 52 ET D. 6.

Le 16 mars, l'inoculation représente 2/10 de cc. de la culture de staphylocoque.

Une heure plus tard on leur injecte dans le ventricule latéral 1/4 de cc. de bactéstaphyphage.

Le F. 52 meurt le 18 mars.

Le D. 6 meurt le 20 mars.

Chez les dix animaux que nous venons de citer, la culture du liquide céphalo-rachidien pratiquée post-mortem a montré la présence de staphylocoques.

Tous les lapins sont morts malgré le traitement et dans la plupart des cas, tout aussi rapidement que les témoins. Seul le D. 3 a résisté 7 jours à l'infection.

Cette mortalité de 100 % est paradoxale quand on la compare aux réussites des quatre observations humaines de méningites à staphylocoques guéries.

L'explication réside peut-être dans le fait que l'infection à staphylocoques s'accompagne de la formation de nombreuses fausses membranes cloisonnant les espaces sous-arachnoïdiens et empêchant la diffusion du bactéstaphyphage.

Ce cloisonnement doit être évidemment plus marqué chez le lapin que chez l'homme, les espaces sous-arachnoïdiens de cet animal étant beaucoup plus restreints que les cavités homologues humaines.

Après avoir envisagé les résultats de l'expérimentation animale en les comparant aux résultats des observations humaines, quelle opinion peut-on se faire de la thérapeutique des méningites par le bactériophage ?

Tout d'abord, on est frappé par la discordance des résultats humains et animaux au sujet de l'infection à staphylocoques.

Les observations humaines rapportent en petit nombre, il est vrai, des guérisons indiscutables. Il faut à cela opposer une mortalité de 100 % au cours de nos expériences personnelles.

Les observations humaines citent toutes des cas de méningites à évolution relativement prolongée ; ce qui est tout au moins le cas de la méningite humaine à staphylocoques consécutive à une spondylite — cas le plus fréquent ; alors que la méningite expérimentale réalisée au cours de nos travaux aboutissait très rapidement à la mort.

Peut-être peut-on incriminer une grande différence de virulence des germes ou bien s'agit-il d'une résistance inégale de l'homme et de l'animal vis-à-vis de l'infection staphylococcique.

Il est évident que nous nous sommes servi pour le lapin d'une souche dont le pouvoir pathogène est considérable, et nous étions en cela limité par la non réceptivité de l'animal à l'infection provoquée par des staphylocoques d'origines diverses et de virulence moindre.

Il existe d'autre part une différence fondamentale entre les données des observations humaines et des essais animaux.

Chez l'homme, nous avons pu mettre en évidence le fait que la culture du liquide céphalo-rachidien après la première et tout au plus la seconde injection de bactériophage ne permettait pas de retrouver le germe vivant.

Chez l'animal, il n'en est pas de même, et nous

avons pu dans tous les cas reconnaître la présence de staphylocoques dans les cultures du liquide céphalo-rachidien même après les injections de bactériophage.

Quoi qu'il en soit, il est difficile de nier, malgré la négativité de l'expérimentation l'action favorable du traitement et l'on peut y trouver une aide utile dans la thérapeutique de la méningite humaine à staphylocoques, qui dans de nombreux cas évolue avec une lenteur relative, permettant d'identifier le germe et d'instituer aussitôt un traitement par injections intrarachidiennes, possible, car les souches de bactériophage anti-staphylococciques trouvées dans le commerce ont une action polyvalente qui permet la lyse de la plupart des staphylocoques de races différentes.

Il en est tout à fait autrement avec le streptocoque.

Dans ce cas, toute donnée humaine fait défaut, et si des essais ont été pratiqués dans ce sens, il n'a à notre connaissance, été publié aucun résultat positif ou négatif.

C'est seulement sur l'expérimentation que nous devons nous baser pour nous faire une opinion.

Seule la voie intra-ventriculaire est à retenir (la voie intra-rachidienne n'ayant abouti qu'à des échecs constants).

Mais ici nous nous heurtons à des multiples difficultés.

Nous le répétons, seulement 50 % des races de streptocoques sont soumis à l'action d'un bactériophage — il ne peut donc être question, comme dans le cas du staphylocoque, d'une certitude d'action du

phage vis-à-vis du germe — mais encore devons-nous spécifier que la lyse de ces streptocoques peut être obtenue, non par un seul agent, mais bien par des bactériophages de familles diverses.

Il faudra donc en présence d'une méningite :

— d'abord identifier que le germe en cause est bien un streptocoque ;

-- puis rechercher la possibilité d'une action d'un bactériophage sur ce streptocoque ;

— c'est seulement alors que l'on pourra avec quelque chance de succès tenter le traitement.

Mais bien souvent, la rapide évolution de la maladie ne permettra pas ces différents examens.

Etant donné l'inocuité de cette thérapeutique on est peut-être en droit, aussitôt la présence d'un streptocoque reconnue dans le liquide céphalo-rachidien, de pratiquer d'abord l'injection d'un stock bactériophage anti-streptococcique avant de savoir si le germe est ou n'est pas lysable. Dans le premier cas, on pratiquerait, aussitôt connu le résultat de l'examen, le traitement par le bactériophage spécifique.

Nous pensons pouvoir soumettre cette thérapeutique étant donné le pourcentage remarquable de guérisons réalisées par l'injection intra-ventriculaire de bactériophage.

CHAPITRE III

CHIMIOOTHERAPIE ET IMMUNOTHERAPIE

ETUDE COMPARATIVE AVEC LA THERAPEUTIQUE PAR LE BACTERIOPHAGE

De très nombreux traitements ont été proposés au cours des méningites otogènes humaines. Quelques-uns d'entre eux ont été étudiés d'une manière expérimentale chez l'animal, plus particulièrement les traitements chimiothérapiques.

La sérothérapie et la vaccinothérapie seraient intéressantes à comparer expérimentalement avec le traitement par le bactériophage, mais malheureusement à notre connaissance l'expérimentation animale à ce sujet est pauvre.

Nous n'envisagerons pas les thérapeutiques opératoires, de lavage, de drainage, de même que les essais de thérapeutique par injection de gaz dans les espaces sous-arachnoïdiens, ainsi que les injections intracarotidiennes de différents corps chimiques, parce qu'ils ne sont en rien comparables au traitement par le bactériophage.

Nous ne pouvons faire mieux au cours du chapitre qui va suivre que d'emprunter fréquemment au remarquable rapport présenté au « Congrès de la Société Française d'Oto-Rhino-Laryngologie » à Paris, le 15 octobre 1935, par notre maître A. MOULONGUET et J. PIQUET, avec la collaboration de P. DELOBEL.

Chimiothérapie

De tous les corps chimiques essayés dans le traitement des méningites, l'urotropine est celui qui semble avoir obtenu les meilleurs résultats et avoir été le mieux suivi expérimentalement.

Les expériences chez les animaux donnent en effet des pourcentages remarquables de guérison, pourcentages qui, d'ailleurs, ne paraissent pas devoir être appliqués aux essais de la clinique humaine.

L'urotropine fut essayée en premier par CROWE qui, après avoir guéri une fistule méningée humaine rechercha la valeur du médicament par des expériences sur l'animal.

Il obtint la guérison de méningites à streptocoques produites artificiellement, grâce à des injections d'urotropine et montra même que douze heures après l'inoculation, l'apparition de la méningite pouvait être enrayée par des injections d'urotropine toutes les quatre heures, tandis que les témoins mourraient en vingt-quatre heures.

VAN CANEGHEM reprend la question par une expérimentation chez le cobaye et chez le chien :

Il injecte une culture virulente de streptocoque dans les espaces sous-arachnoïdiens et traite certains de ces animaux par des injections intra-veineuses d'urotropine (0 gr. 1 par kilog).

Quinze cobayes ne sont pas traités — neuf meurent — soit 60 %.

Sept cobayes sont traités — un meurt — soit 14 %.

Quatre chiens ne sont pas traités — ils meurent tous les quatre.

Par contre sept chiens sont traités — il n'en meurt que trois — soit 43 %.

ROSTOCK confirme cette statistique par des expériences similaires :

Dix lapins ne sont pas traités par l'urotropine — sept meurent — soit 70 %.

Dix-sept sont traités — il n'en meurt que deux — soit 12 %.

Au cours d'essais avec des cultures très virulentes de staphylocoques, il n'obtient au mieux qu'une protection de 14 % des animaux traités, alors que la mortalité des témoins était de 100 %.

JUNG expérimente aussi l'urotropine sur l'animal. Cet auteur recherche également la possibilité d'une action préventive de ce produit. Il se sert de cultures très virulentes de staphylocoques et de streptocoques.

Sur vingt-huit lapins ainsi injectés, treize reçoivent de l'urotropine en même temps que l'inoculation —

treize moururent. Six lapins furent traités à l'urotropine un jour avant l'inoculation — un seul guérit.

Neuf lapins furent traités plusieurs jours avant l'injection microbienne — quatre guérissent.

Nous sommes donc en présence de statistiques en général très favorables à l'urotropine dans l'expérimentation animale.

VON HEUKE, ZANGE, HOLMGREN, KLEINSCHMITT, RUTLINS, DEUKER, BOSS, rapportent un certain nombre d'observations cliniques, favorables à ce médicament, de même que la statistique de la clinique de HINGSBERG que GOERKE et que NEUMANN qui l'utilisent systématiquement en thérapeutique humaine.

Par contre, un certain nombre d'auteurs ne reconnaissent pas à l'urotropine une telle efficacité.

Il est très difficile de se faire à ce sujet une opinion définitive devant les affirmations contradictoires des différents auteurs.

Au cours de ces expériences et des observations cliniques précitées, l'urotropine était généralement administrée par voie intra-veineuse. C'est encore par cette voie qu'a été le plus souvent injectée la tryptaflavine.

Nous ne savons pas si ce produit a été expérimenté au cours de la méningite animale. Mais FLEISCHMANN, SPIESS et TRUB publient des cas de guérisons par des injections intra-veineuses de tryptaflavine en quantités et en dilutions différentes. Cependant de nombreux succès sont rapportés par PAYRE et LINCK.

De très nombreux produits chimiques antiseptiques

ont été de même essayés dans le traitement des méningites otogènes.

Nous ignorons pour la plupart d'entre eux si l'expérimentation animale a été pratiquée.

Nous citerons seulement :

— le bleu de méthylène par GOPPERT ;

— l'électrargol et le collargol par WIDAL, SACQUEPEE et DESHAYES.

— le violet de gentiane avec guérison d'une méningite à staphylocoques par LAMB ;

— le mercurochrome 220 par SCHNEIDER, QUINCKE, YUNG, HILE et SCOTT ;

— le Rivanol essayé expérimentalement par CHAROUSEK qui semblait apporter des espoirs que la clinique a démentis ;

— récemment JUNG a introduit dans la thérapeutique deux produits nouveaux qui paraissent donner chez les animaux des résultats intéressants.

— l'Amphotropine ;

— le Balkanol qui par injections intra-veineuses de 25 milligrammes par kilog d'animal guérit les deux tiers des lapins inoculés ;

— le Rubiazol enfin, dernier venu de cette liste de corps chimiques qui ne semble pas confirmer les espérances que l'on en attendait au cours des infections streptococciques.

En résumé les résultats de l'expérimentation chimiothérapique au cours des méningites expérimentales et otogènes sont extrêmement inconstants, et l'emploi de ces divers corps chimiques n'est pas toujours

sans danger : certains d'entre eux ont produit au cours d'essais sur les animaux par SCHMUTTER des lésions nécrotiques des méninges.

Nous sommes obligés une fois de plus de puiser au rapport de A. MOULONGUET et J. PIQUET et de déterminer ce chapitre de chimiothérapie en citant ces auteurs.

« On ne peut encore conclure de façon définitive si la voie intra-rachidienne est supérieure à la voie intra-veineuse ou inversement. Les statistiques sont trop imprécises et le chaud plaidoyer de SCHNITZER pour l'antiseptie par la voie intra-lombaire ne se base pas sur des faits expérimentaux.

« La chimiothérapie des méningites doit être instituée très précocement, car il ne faut pas oublier que le processus infectieux gagne rapidement le parenchyme nerveux sous-jacent, déterminant des lésions irrémédiables.

« La chimiothérapie des méningites semble avoir une efficacité indiscutable, mais, jusqu'à nouvel ordre, il nous faut la considérer comme une thérapeutique d'appoint, et elle ne peut remplacer les traitements chirurgicaux, dont les résultats se révèlent nettement supérieurs ».

Immunothérapie

Il nous est impossible d'avoir ici un point de comparaison très précis avec le traitement par le bactério-

phage chez l'animal car l'expérimentation manque totalement à notre connaissance.

Nous ne pourrons donc qu'apporter les données d'observations humaines.

1° SÉROTHÉRAPIE

Il y a lieu de distinguer la sérothérapie générale par opposition à la sérothérapie locale.

a) *Sérothérapie générale.*

De nombreux travaux ont fait abandonner la voie sous-cutanée au profit de la voie intraveineuse. Nous n'envisagerons donc que les résultats de cette dernière méthode d'administration.

Les sérums dont nous disposons ne sont encore, actuellement, que pauvres en anticorps, et pour obtenir une concentration suffisante de ces anticorps dans le liquide céphalo-rachidien, la quantité de sérum administré devra être considérable.

Malgré cela le pourcentage de guérisons reste faible.

ALEXANDER voit mourir un malade en dépit du sérum anti-pneumococcique.

KOLMER traite, sans résultats, six malades atteints de méningites à streptocoques.

Il en est de même pour 16 malades atteints de méningites à pneumocoques.

DUTHEILLET DE LAMOTHE, NÉAL, JACKSON et APPELBAUM ne rapportent également que des succès.

Par contre MOULONGUET et PITON, GUILLEMOT, HUREZ, BLOCH et LEMOINE, PIETENTRONI, CANUYT, publient des cas de guérisons au cours de méningites à streptocoques de races diverses.

Il est difficile de se faire une idée précise de la valeur de cette thérapeutique, les insuccès n'ayant certainement pas tous été publiés ; néanmoins la sérothérapie intra-veineuse doit être considérée comme un utile traitement d'appoint.

b) Sérothérapie locale

Les incontestables résultats de la sérothérapie intra-rachidienne au cours des méningites cérébrospinales devaient normalement amener l'essai d'un traitement semblable chez des malades atteints de méningites otogènes à germes divers.

Malheureusement les cas de guérison constatés sont extrêmement rares par rapport au nombre de malades traités.

Cette méthode qui n'exclut pas la possibilité d'accidents secondaires, n'est plus, actuellement, que très rarement employée.

2° VACCINOTHÉRAPIE

Un certain nombre d'auteurs ont publié des cas de guérisons par la vaccinothérapie au cours de méningites otogènes.

HARTMANN cite le cas d'une méningite suppurée, survenant après une ponction lombaire. L'état du malade

s'aggrave après une injection sous-cutanée d'auto-vaccin (25 millions de germes). Une seconde injection de 500 millions de germes améliore l'état du malade qui guérit.

GERSTMANN guérit quatre cas de méningites par injections intra-veineuses de vaccin antistaphylococcique polyvalent.

SCHOUBAUER et BRUNNER, TOEL, LORTAT-JACOB et GRIVOT rapportent des cas de guérisons au cours de méningites à staphylocoques ainsi que NÉAL, JACKSON et APPELBAUM.

MOULONGUET et RAMADIER citent le cas d'une méningite à staphylocoques survenue chez une otorrheïque ancienne. Après évidemment pétro-mastoïdien, ils injectent à trois reprises trois centimètres cubes de propidon.

HALLÉ, GIRARD et GARNIER guérissent une méningite à micrococcus catarrhalis par des injections d'auto-vaccin. La dernière injection pratiquée par voie intrarachidienne amène la guérison.

En opposition avec ces quelques résultats favorables FLEISHMANN énumère une considérable série d'échecs.

La vaccino-thérapie semble donc ne pas trouver d'indications précises au cours des méningites otogènes, car de telles maladies évoluent en général beaucoup trop rapidement pour que la réaction de l'organisme ait le temps de se manifester.

C'est peut-être à des phénomènes de choc qu'il faut attribuer la plupart des guérisons signalées. Quoi qu'il

en soit tous les types de vaccin ont été essayés : vaccin spécifique, stock-vaccin et auto-vaccin.

Les valeurs curatives des différents vaccins suivant la nature du germe en cause sont trop inconstantes pour que l'on puisse établir une comparaison entre les divers cas.

Il serait nécessaire de classer les observations négatives et positives par catégories comprenant un germe seulement.

On pourrait de cette façon avoir une opinion sur la méthode permettant de préciser ces indications.

Si nous avons énuméré toutes ces méthodes de traitement c'est afin d'avoir un point de comparaison avec la thérapeutique bactériophagique.

Seule la chimiothérapie semble avoir, et pour certains produits seulement, donné des résultats comparables à la réussite de l'injection intra-ventriculaire de bactériophage dans la méningite expérimentale à streptocoques.

Nous avons en effet obtenu la guérison de 50 % des animaux en expérience et seule de toutes les autres méthodes employées l'urotropine a fourni des résultats comparables. Encore faut-il dire que de récents travaux contestent toute action à ce produit.

La chimiothérapie semble avoir une action quant aux méningites à staphylocoques, et nous ne pouvons ici opposer aucune réussite expérimentale du traitement par le bactériophage.

Par contre les quelques observations humaines con-

nues révèlent des cas de guérisons tout à fait remarquables.

L'immunothérapie ne donne pour aucun des deux germes envisagés de résultats comparables à la thérapeutique par le bactériophage : expérimentalement pour le streptocoque, cliniquement pour le staphylocoque.

CONCLUSIONS

I. — Il est rapporté dans un petit nombre d'observations des cas de guérisons de méningites humaines à staphylocoques par des injections intra-rachidiennes de bactériophage.

II. — L'injection intra-ventriculaire de bactéstaphyphage dans le cas de méningites expérimentales à staphylocoques n'a donné aucun résultat.

III. — L'injection sous-occipitale de bactériophage spécifique au cours de la méningite expérimentale à streptocoques du lapin n'a abouti qu'à des échecs constants.

IV. — L'injection intra-ventriculaire du bactériophage spécifique pratiquée peu de temps après l'inoculation au cours de la méningite expérimentale du lapin a permis de guérir 50 % des animaux en expérience.

V. — Cette même injection réalisée tardivement au cours de la maladie n'a guéri aucun des deux animaux traités, mais a permis de prolonger la survie d'un de ceux-ci au-delà de 10 jours.

VI. — Le traitement par le bactériophage s'est avéré d'une innocuité absolue.

VII. — La valeur de la thérapeutique par le bactériophage est égale sinon supérieure à la valeur des autres traitements non opératoires : chimiothérapie et immuno-thérapie.

Vu :

LE DOYEN,

ROUSSY.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE.

A. LEMIERRE.

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,

S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- BASTIN (A.-H.-C.-P.). — Le phénomène de d'Hérelle. (*Thèse de Lille*, Leblanc et Durant, 1922, p. 112.)
- BARTHÉLEMY. — Méningites traumatiques à staphylocoques. Injection intra-rachidienne de Bactériophage. Guérison. (*Bull. et Mém. Soc. Nat. de Chir.*, 8, 321, 9 mars 1935.)
- BRUYNOGHE (R.). — Twort-D'Herelle Phenomenon (Harben Lectures). (*J. State Med.*, 35, 683, déc. 1927.)
- CANUYT (G.), LACROIX (M.) et WILD (Ch.). — Abscès du lobe temporo-sphénoïdal gauche avec méningite puriflore aseptique chez une otorrhéique. Traitement par la craniectomie, le sérum antistreptococcique de Vincent et l'abcès de fixation. Guérison. (*Bull. Acad. Méd. Paris*, 1933, 3, 660-664.)
- CHATELLIER (H.-P.). — Trépanoponction et injection de jaune d'acridine. (*Soc. de Laryng. des Hôp. de Paris*, mai 1931.)
- CROWE (S. J.). — Pathology of the Ear in Meningitis. (*The Laryngoscope*, 38, 750, 1928.)
- Pathologie Changes in Meningitis of the Internal Ear. (*Arch. of Oto-Lar.*, 2, 537, 1930.)
- DENKER (S.). — Zur Pathologie und Therapie der Otogenen Meningitis. (*Klin. Therap. Woch.*, Berlin, 1913, 20, 1237-1269.)
- DESHAYES. — Contribution à l'étude de la méningite cérébro-spinale otitique. (*Thèse de Paris*, 1906.)

- DUNLOAP (John E.). — Staphylococcic Meningitis with Recovery. (*J. Amer. Med. Ass.*, 104, 1594, 4 mai 1935.)
- DUTHEILLET DE LAMOTHE. — Méningite otogène à streptocoques au cours d'une rougeole. Traitement par le sérum de Vincent et le sérum antipneumococcique de Cotoni. Mort. (*Soc. Lar. des Hôp. de Paris*, avril 1934.)
- FLEISCHMANN (O.). — Beiträge zur Therapie der otogenen Eitrigen Meningitis. (*Beitr. z. Anat. Physiol. Path. u. Therap. d. Ohres*, Berlin, 1918, 10, 265-360.)
- Zur Frage der Sero- und Chemotherapie der Otogenen und Rhinogenen Meningitis. (*Klin. Woch.*, 1922, 1, n° 5, 217-220.)
- Der Äutige Standpunkt in der Behandlung der Otogenen und Rhinogenen Eitrigen Meningitis. (*Klin. Woch.*, 1922, 1, n° 48, 2386-2389.)
- GRATIA (A.). — Preliminary Report on a Staphylococcus Bacteriophage. (*Proc. Soc. Exper. Biol. et Med.*, 18, 1917, 1921.)
- La lyse transmissible du staphylocoque. (*Compte rendu Soc. de Biol.*, 86, 276, 1924.)
- GUILLEMOT, HUREZ, BLOCH et LEMOINE. — Oto-mastôidite avec septico-pyohémie, méningite à streptocoques. Guérison. (*Soc. Lar. Hôp. Paris*, mars 1933.)
- HALLÉ, GIRARD, GARNIER. — Méningite d'origine otitique à micrococcus catarrhalis. Guérison après trépanation et autovaccination. (*Pédiatrie*, fév. 1931, 37.)
- HAUDUROY. — *Le Bactériophage de d'Hérelle*. (Paris, Le François, 1925, p. 212.)
- D'HÉRELLE (F.). — *Compte rendu Acad. des Sc.*, 165, 373, 1917.
- Autolysis an Bacteriophagis. (*J. State Med.*, 31, 461, oct. 1923.)

- Bacteriophage in relation to the Phenomena of Recovery. (*Internat. Clin.*, 1, 37, 1929.)
- HINSBERG (V.). — Brichte über die von 1903-1925 an der Breslauer Klinik beobachteten Fälle von Orogenen Meningitis. (*Beitr. z. Anat. Physiol. Pathol. u. Therapie d. Nase u. d. Halses*, 1926, 23, 124-176.)
- HOLINGREN (G.). — Otogène meningitis. (*Hygiea*, 1925, 87, 496.)
- JUNG (G.). — Tierexperimentall Untersuchungen zur Medikamentösen therapie der Eitrigen Meningitis. (*Zeitsch. Hals. usw. Heilk.*, 1929, 25, 32-62.)
- Weitere Tierexperimentall Untersuchungen zur Therapie der Eitrigen Meningitis. (*Zeitsch. Hals. usw. Heilk.*, 1933, 34, 453-456.)
- KOLMER et AMANO. — Prophylaxie spécifique de la méningite à streptocoques et à pneumocoques. (*Arch. of Otorhin. Laryng. Chicago*, 1931, 14, n° 2, 125.)
- KOLMER (J. A.). — Newer Methods for the Prophylaxis treatment of meningitis with special reference to streptococcus and pneumococcus meningitis. (*Laryngoscope*, 1932, 42, 12-33.)
- KOLMER (J. A.) et AMANO (K. W.). — Oral immunization against pneumococcus meningitis. (*Laryngoscope*, 1932, 42, 610-613.)
- LAMB, FRANK (H.). — Report of a case of Staphylococcus Meningitis treated with intra-ventricular injections of Gentian-Violet. (*Arch. Pediat.*, 45, 306, May 1928.)
- MOULONGUET et RAMADIER. — Guérison d'une méningite d'origine auriculaire. Urotropine per os. (*Rev. Españ. de Lar.*, juillet 1921.)
- Un cas de méningite à staphylocoques d'origine auriculaire. (*Annales des Mal. de l'Oreille*, 1922, 421.)

- MOULONGUET et PITON. — Un cas de méningite auriculaire à streptococcus mucosus. Guérison. (*Soc. Lar. des Hôp. de Paris*, déc. 1931.)
- MOULONGUET (A.) et PIQUET (J.). — Traitement des méningites otogènes. (*Rapport Congrès Soc. Franç. O.-R.-L.*, Paris, 15 octobre 1935.)
- MUCKENFUSS, RALPH (S.). — Studies on the Bacteriophage of d'Hérelle. (*J. Exper. Med.*, 48, 709, (nov. 1), 1928.)
- NEAL, JACKSON et APPELLBAUM. — Etude des méningites secondaires aux infections auriculaires et sinusales. (*Annals of Otology Saint-Louis*, 1934, 658.)
- NEUMANN (H.). — Bakteriologie und Klinik der Otogenen Meningitis. (*V. Jahresversamml. d. Gesellsch. Deutsch. Hals. Nasen- u. Ohrenärzte, München*, 28, 30 mai 1925.)
- SCHLESS, ROBERT (A. M. D.). — Staphylococcus Oreus Meningitis. (*Am. J. of Dis. of Child.*, 44, 813, oct. 1932.)
- SCOTT, SYDNEY. — Discussion sur les méningites otogènes. (*Royal Society of Medecine of London*, 7 décembre 1935.)
- TWORT (F. W.). — An investigation into the nature of ultra-microscopic viruses. (*Lancet*, 2, 1241, 1915.)
- VAN CANEGHEM. — Recherches expérimentales sur l'action de l'urotropine dans la méningite. (*Congrès allemand d'O.-R.-L.*, Hanovre, 1912.)